

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) OPIS PATENTOWY (19) PL (11) 182022

(13) B1

(21) Numer zgłoszenia: 313849

(51) IntCl⁷
C07C 237/40

(22) Data zgłoszenia: 18.04.1996

(54)

β -aminoestry anilidów kwasu salicylowego

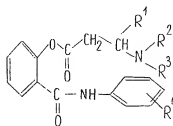
(43) Zgłoszenie ogłoszono:
27.10.1997 BUP 22/97

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
31.10.2001 WUP 10/01

(73) Uprawniony z patentu:
Instytut Przemysłu Organicznego,
Warszawa, PL

(72) Twórcy wynalazku:
Edmund Bakuniak, Warszawa, PL
Andrzej Kuś, Łódź, PL
Jan Wasiak, Łódź, PL
Janina Ptaszkowska, Warszawa, PL
Zofia Zimińska, Warszawa, PL

(57) β -aminoestry anilidów kwasu salicylowego o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym R^1 oznacza: grupę fenylową, grupę metylową, grupę fenylową podstawioną w pozycji para lub meta lub orto przez atom chlorowca, grupę nitrową, R^2 oznacza: grupę alkilową o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym o C_1 - C_{12} , grupę alkilową podstawioną przez fenyl, grupę hydroksylową lub grupę karbometoksylową, R^3 oznacza: atom wodoru, grupę alkilową identyczną lub różną w odniesieniu do grupy alkilowej R^2 , R^4 oznacza usytuowany w pozycji para lub meta lub orto atom chlorowca.



β -aminoestry anilidów kwasu salicylowego

Zastrzeżenie patentowe

β -aminoestry anilidów kwasu salicylowego o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym R^1 oznacza: grupę fenylową, grupę metylową, grupę fenylową podstawioną w pozycji para lub meta lub orto przez atom chlorowca, grupę nitrową, R^2 oznacza: grupę alkilową o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym o C_1-C_{12} , grupę alkilową podstawioną przez fenyl, grupę hydroksylową lub grupę karbometoksyłową, R^3 oznacza: atom wodoru, grupę alkilową identyczną lub różną w odniesieniu do grupy alkilowej R^2 , R^4 oznacza usytuowany w pozycji para lub meta lub orto atom chlorowca.

* * *

Przedmiotem wynalazku są nowe związki z grupy β -aminoestrów anilidów kwasu salicylowego o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku. β -aminoestry anilidów kwasu salicylowego nie są znane.

Z opisu patentowego Japonii nr 5318732, niemieckiego nr 1126374, Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej nr 3079297 znane są estry anilidów kwasu salicylowego, w którym w cząsteczce anilidu kwasu salicylowego atom wodoru w grupie hydroksylowej został zastąpiony grupą acylową, pochodzącą od alifatycznych kwasów karboksylowych lub z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej nr 2802029 od aromatycznych kwasów karboksylowych. Związki te były otrzymane w reakcji kondensacji pochodnych O-acylowanego kwasu salicylowego z aniliną lub pochodnymi aniliny i wykazują aktywność fungicydową podobną do aktywności biologicznej anilidów kwasu salicylowego.

Przedmiotem wynalazku są nowe związki z grupy β -aminoestrów anilidów kwasu salicylowego o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym R^1 oznacza: grupę fenylową, grupę metylową, grupę fenylową podstawioną w pozycji para lub meta lub orto przez atom chlorowca, grupę nitrową, R^2 oznacza: grupę alkilową o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym o C_1-C_{12} , grupę alkilową podstawioną przez fenyl, grupę hydroksylową lub grupę karbometoksyłową, R^3 oznacza: atom wodoru, grupę alkilową identyczną lub różną w odniesieniu do grupy alkilowej R^2 , R^4 oznacza usytuowany w pozycji para lub meta lub orto atom chlorowca.

Związki według wynalazku objęte wzorem ogólnym przedstawionym na rysunku, wykazują działanie fungicydowe. Wyniki badań biologicznych ilustruje tabela 1. Zostały one otrzymane w reakcji addycji amin do α,β -nienasyconych estrów anilidów kwasu salicylowego. Szczegółowe sposoby otrzymywania pochodnych według wynalazku przedstawiono na przykładach.

Przykład 1. Syntezę prowadzi się w trzech etapach. W pierwszym etapie otrzymuje się chlorek cynamoidu. Do 29,6 g (0,2 mola) kwasu cynamonowego w 150 ml bezwodnego benzenu dodaje się 17 ml (0,25 mola) świeżo oddestylowanego chlorku tionylu i ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 4 godziny. Następnie oddestylowuje się na parpacie próżniowej benzen i nadmiar chlorku tionylu, a pozostałość destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem, uzyskując 27 g chlorku cynamoidu o temperaturze wrzenia $152-3^\circ/31,99 \cdot 10^2$ Pa (po zakrzepnięciu t.t. $35-6^\circ$), który wykorzystuje się w drugim etapie do syntezy cynamonianu N-(4-chlorofenyl)amidu kwasu salicylowego.

Do roztworu 24,8 g (0,1 mola) N-(4-chlorofenyl)amidu kwasu salicylowego i 14 ml (0,1 mola) trietyloaminy w 250 ml bezwodnego chloroformu wkradła się 16,7 g 90,1 mola) chlorku cynamoidu w 60 ml bezwodnego chloroformu, utrzymując temperaturę mieszaniny w granicach $30-35^\circ$. Po zakończeniu wkradania roztwór ogrzewa się przez 1 godzinę w temperaturze 50° , a następnie odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem chloroform. Do pozostałości dodaje się 300 ml wody, odsadza się wydzielony osad, który przemycza się 3% roztworem kwasu solnego,

kilkakrotnie wodą, a następnie suszy się i krystalizuje z acetonu. Otrzymuje się 29,5 g (78% wydajności) produktu o t.t. 169-170°, który używa się w trzecim etapie syntezy.

Do roztworu n-propyloaminy (1 ml) w 60 ml etanolu dodaje się w kilku porcjach roztwór 3,775 g (0,01 mola) cynamonianu N-(4-chlorofenyl)amidu kwasu salicylowego w 60 ml dioksanu. Mieszaninę ogrzewa się 2 godziny w temp. 50°, a następnie odparowuje na wyparce próżniowej rozpuszczalnik i nadmiar propyloaminy. Pozostałość krystalizuje się z heksanu i acetonu uzyskując 3,32 g (76% wydajności) β-fenyl-β-(N-propyl)aminopropionianu N-(4-chlorofenyl)amidu kwasu salicylowego o t.t. 99-100°.

Analiza elementarna dla wzoru $C_{22}H_{23}ClN_2O_3$ (436,92)

Wartości obliczone (%): C=68,7 H=5,8 N=6,4

Wartości oznaczone (%): C=68,6 H=5,8 N=6,4

Przykład II. Syntezę prowadzi się w czterech etapach. W pierwszym etapie otrzymuje się kwas p-chlorocynamonowy. 70 g (0,5 mola) aldehydu p-chlorobenzoesowego, 104 g (1 mol) kwasu malonowego, 200 ml pirydyny i 5 ml piperydyny ogrzewa się na łaźni wodnej przez 1 1/2 godziny (do momentu zakończenia wydzielania się dwutlenku węgla). Po oziębieniu mieszaninę reakcyjną wylewa się do lodu i 200 ml kwasu solnego. Wydzielony osad odsącza się, przemycza zimną wodą i suszy. Po krystalizacji z etanolu otrzymuje się 82 g kwasu p-chlorocynamonowego o t.t. 248-9°, który wykorzystuje się w drugim etapie do syntezy chlorku p-chlorocynamoiłu.

36,5 g (0,2 mola) kwasu p-chlorocynamonowego i 40 ml świeżo destylowanego chlorku tionylu ogrzewa się do wrzenia 1 1/2 godziny. Następnie odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem nadmiar chlorku tionylu, a pozostałość krystalizuje się z chloroformu i heksanu. Otrzymuje się 35 g chlorku p-chlorocynamoiłu o t.t. 77-8°, który wykorzystuje się do syntezy p-chlorocynamonianu N-(4-chlorofenyl)amidu kwasu salicylowego w trzecim etapie procesu.

Do roztworu 24,8 g (0,1 mola) N-(4-chlorofenyl)amidu kwasu salicylowego i 14 ml (0,1 mola) trietyloaminy w 300 ml bezwodnego tetrahydrofuranu wkrapla się roztwór 20,2 g (0,1 mola) chlorku p-chlorocynamoiłu w 100 ml tetrahydrofuranu z taką szybkością, aby temperatura mieszaniny nie przekroczyła 30°. Po zakończeniu wkraplania mieszaninę ogrzewa się przez 1 godzinę w temperaturze 50°, a następnie odparowuje się tetrahydrofuran na wyparce próżniowej. Do pozostałości dodaje się 250 ml wody i odsącza wydzielony osad; osad przemycza się 3% kwasem solnym, kilkakrotnie wodą, a następnie suszy i krystalizuje z etanolu. Otrzymuje się 32,5 g (79% wydajności) p-chlorocynamonianu N-(4-chlorofenyl)amidu kwasu salicylowego o t.t. 213-4°, który używa się w czwartym etapie syntezy.

a) Do roztworu 0,73 g (0,01 mola) n-butyloaminy w 100 ml etanolu dodaje się w kilku porcjach roztwór 3,09 g (0,0075 mola) p-chlorocynamonianu N-(4-chlorofenyl)amidu kwasu salicylowego w 100 ml dioksanu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia przez okres 1 godziny, a następnie odparowuje na wyparce próżniowej rozpuszczalnik. Pozostałość krystalizuje się z acetonu i heksanu uzyskując 2,4 g (66% wydajności) β-(p-chlorofenyl)-β-(N-butylo)aminopropionian N-(4-chlorofenyl)amidu kwasu salicylowego o t.t. 100-1°.

Analiza elementarna dla wzoru $C_{26}H_{26}Cl_2O_3N_2$ (485,39)

Wartości obliczone (%): C=64,3 H=5,4 N=5,8

Wartości oznaczone (%): C=64,0 H=5,3 N=5,8

b) 3,09 g (0,0075 mola) p-chlorocynamonianu N-(4-chlorofenyl)amidu kwasu salicylowego rozpuszcza się w 100 ml dioksanu i dodaje do roztworu 2 ml 40% wodnego roztworu dimetyloaminy w 100 ml etanolu. Mieszaninę reagentów pozostawia się na 48 godzin w temp. pokojowej, a następnie odparowuje na wyparce próżniowej rozpuszczalnik. Pozostałość, po wysuszeniu w eksykatorze próżniowym nad P_2O_5 , krystalizuje się z acetonu i heksanu. Uzyskuje się 2,23 g (68% wydajności) β-(p-chlorofenyl)-β-(N,N-dimetylo)aminopropionian N-(4-chlorofenyl)amidu kwasu salicylowego o t.t. 116-7°.

Analiza elementarna dla wzoru $C_{24}H_{22}Cl_2O_3N_2$ (457,34)

Wartości obliczone (%): C=63,0 H=4,8 N=6,1

Wartości oznaczone (%): C=63,2 H=4,8 N=6,1

Przykłady otrzymanych związków zestawiono w tabeli 2.

Tabela 1

Działanie fungicydów związków według wynalazku wyrażone cyframi 6, 3, 1 odpowiadającym zahamowaniu wzrostu kolonii grzybów testowych od 75% - 100% w zależności od stężenia sbc w podłożu: 1 - w stężeniu 20 ppm, 3 - w stężeniu 10 ppm, 6 - w stężeniu 5 ppm. Warunki *in vitro*.

Nr związku wg tabeli 2	Grzyby testowe				
	Botrytis fabae	Phytophthora cactorum	Fusarium nivale	Rhizoctonia solani	Sclerotinia sclerotiorum
1	6	6	6	6	6
2	6	3	3	3	3
3	1	3	1	3	1
4	nie badano				
5	nie badano				
6	1	1	3	1	1
7	6	6	6	3	6
8	3	3	3	3	3
9	3	3	3	3	6
10	3	3	3	3	1
11	3	1	6	3	3
12	1	1	6	6	1
13	3	3	6	3	1
14	3	3	3	3	3
15	nie badano				
16	3	1	6	1	1
17	3	6	6	6	6
18	nie badano				
19	3	3	6	3	1
20	6	3	6	6	3
Karbendazym, znany	6	nb	6	6	6
Amid kwasu salicylowego, znany	6	6	6	6	1

Tabela 2

Własności związków objętych wzorem ogólnym przedstawionym na rysunku

Nr związku	Podstawniki				t.t. (°C)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	
1	2	3	4	5	6
1	C ₆ H ₅	CH ₃	H	4'-Cl	136-139
2	C ₆ H ₅	C ₃ H ₇	H	4'-Cl	99-100
3	C ₆ H ₅	C ₆ H ₉	H	4'-Cl	91-92
4	C ₆ H ₅	CH(CH ₃)C ₆ H ₅	H	4'-Cl	140-144

cd. tabeli 2

1	2	3	4	5	6
5	C_6H_5	CH_2COOCH_3	H	4'-Cl	119-120
6	C_6H_5	CH_3	CH_3	4'-Cl	72-73
7	C_6H_5	$C_{12}H_{25}$	H	4'-Cl	91
8	C_6H_5	C_3H_7	$CO-CH_3$	4'-Cl	-
9	4'-ClC ₆ H ₄	CH_3	H	4'-Cl	141-142
10	4'-ClC ₆ H ₄	C_3H_7	H	4'-Cl	106-108
11	4'-ClC ₆ H ₄	C_6H_9	H	4'-Cl	100-101
12	4'-ClC ₆ H ₄	$C_{12}H_{25}$	H	4'-Cl	100-103
13	4'-ClC ₆ H ₄	CH_3	CH_3	4'-Cl	116-117
14	4'-ClC ₆ H ₄	C_3H_7	$CO-CH_3$	4'-Cl	88-90
15	4'-ClC ₆ H ₄	CH_3	$CO-C_6H_5$	4'-Cl	172-173
16	4'-O ₂ NC ₆ H ₄	C_3H_7	H	4'-Cl	135,5-137
17	4'-ClC ₆ H ₄	$CH_2-(CH_2)_3-CH_3$		4'-Cl	156-158
18	C_6H_5	$CH_2-(CH_2)_3-CH_3$		4'-Cl	90-92
19	CH_3	C_3H_7	H	4'-Cl	44-45
20	C_6H_5	$CH_3CH_2CH_2OH$	H	4'-Cl	163-165

